



УДК: 616.12-005.4-018.74-008-056.52-08

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

**Ю.А. КОВАЛЁВА<sup>1</sup>**  
**О.А. ЕФРЕМОВА<sup>2</sup>**  
**Б.А. ШЕЛЕСТ<sup>1</sup>**  
**П.Г. КРАВЧУН<sup>1</sup>**  
**А.Н. ШЕЛЕСТ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Харьковский национальный  
медицинский университет

<sup>2</sup>Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет

e-mail: [leonid.shelest47@mail.ru](mailto:leonid.shelest47@mail.ru)

В проведенном исследовании для установления закономерных взаимоотношений интегральных маркеров липидного обмена и дисфункции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения (ССН) в зависимости от массы тела в динамике лечения было обследовано 62 больных стабильной стенокардией напряжения с конституционно-экзогенным ожирением и без него. Среди больных ССН выделено 16 (25,81%) больных с нормальной массой тела и 46 (74,19%) больных с избыточной массой тела и ожирением. Применение рамиприла (10 мг в сутки) с симвастатином (20 мг в сутки) в течение 12 недель способствовало нормализации липидного обмена у больных ССН во всех группах больных. Более выраженное снижение липидов было у больных с ожирением. Рамиприл в комбинации с симвастатином подавлял эффекты вазопрессоров, восстанавливал баланс между основными вазоактивными факторами и способствовал нормализации функции эндотелия. На фоне терапии рамиприлом с симвастатином отмечались статистически значимые снижения уровней систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, ожирение, фактор Виллебранда, рамиприл, симвастатин.

Ожирение является значимым фактором риска (ФР) развития сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ). Эндотелий сосудистой стенки является первым слоем клеток, своего рода препятствием, который сталкивается с неблагоприятным влиянием гемодинамических и метаболических нарушений. Все известные ФР развития атеросклероза, которые сконцентрированы у больных с ожирением (гиперлипотеидемии (ГЛП), гипергликемия, артериальная гипертензия (АГ) и другие) оказывают неблагоприятное воздействие на эндотелий, вызывая его дисфункцию. При ишемической болезни сердца (ИБС), которая занимает первое место среди причин смерти в экономически развитых странах мира, морфологической основой является атеросклероз [4]. Стабильная стенокардия напряжения является наиболее распространенной формой ИБС.

Развитие несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровообращения обеспечить эти потребности способствуют следующие основные патогенетические факторы: наследственность, коронаросклероз, коронарспазм, нарушения микроциркуляции с образованием тромбоцитарных агрегатов, тромбоз коронарных артерий. Самое главное значение в развитии ИБС имеет атеросклероз венечных артерий сердца, на который приходится не менее 90% случаев, все другие причины составляют около 5%.

Термин «дисфункция эндотелия» (активация эндотелия) широко используется для обозначения комплекса функциональных и биохимических изменений эндотелиальных клеток, способствующих развитию атеросклероза, а, по мнению многих авторов, и начинающих развитие этого процесса в сосудистой стенке. С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается дисфункция эндотелия (ДЭ). Известно, что эндотелий не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и производит ряд вазоактивных веществ, регулирующих местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы – ДЭ – рассматривают в настоящее время как ключевой момент в патогенезе атеросклероза [4, 12].

ДЭ также играет существенную роль в возникновении коронарспазма. У больных с коронарным атеросклерозом эндотелиальная вазоактивная функция прогрессивно ухудшается, начиная от селективного нарушения функции эндотелия к полной потере эндотелий-зависимой вазодилатации [10].

Эндотелий сосудов является сложным паракринным органом, который играет важную роль в сосудистом гомеостазе. Его поддержка происходит путем регулирования тонуса сосудов (равновесие между процессами вазодилатации и вазоконстрикции), строения сосудов (синтез и ингибирование процессов пролиферации) и местного воспаления (синтез про- и противовоспалительных факторов) [12].

Впервые сообщение о факторе Виллебранда (фВ) как о маркере поражения эндотелия было



сформулировано в 1975 году Boneu В. с соавт. Гипотеза основана на наблюдении, что пациенты с периферическим атеросклерозом имели повышенный уровень фактора Виллебранда и степень повышения коррелировала с распространенностью сосудистого поражения.

Фактор Виллебранда – гликопротеин, секретируемый эндотелиальными клетками как в кровоток (поддерживая концентрацию в плазме 10 мкг/мл), так и в сторону субэндотелия, где он включается в состав экстрацеллюлярного матрикса. Различают два типа секреции фактора: поддерживающую и быструю. Быстрая секреция осуществляется выходом из специальных органелл – телец Weibel-Palade [11, 14, 15]. Триггерами такой секреции являются факторы гемостаза (тромбин, фибрин, плазмин, АДФ) и воспаление (гистамин, компоненты комплемента: С5а и С5b-9, лейкотриены, супероксид-анионы, эндотоксин, интерлейкин-1, ФНО). Кроме того, быстрое кратковременное увеличение уровня фВ вызывается введением адреналина, вазопрессина, десмопрессина, физической нагрузкой, гипогликемией. Медленное и продолжительное увеличение имеет место при острых коронарных синдромах, циррозе печени, в послеоперационном периоде, онкологических заболеваниях, беременности, диабете, гемолитической анемии [16].

В настоящее время внимание многих исследователей приковано к изучению роли фактора Виллебранда в патогенезе атеросклероза и, в частности, ИБС [9]. По некоторым данным, отсутствие в крови животных фактора Виллебранда совпадает с отсутствием способности к развитию экспериментального атеросклероза.

**Целью исследования** было установление закономерных взаимоотношений интегральных маркеров липидного обмена и дисфункции эндотелия (по фактору Виллебранда) у больных стабильной стенокардией в зависимости от массы тела в динамике лечения.

**Материалы и методы.** Для решения поставленных задач обследовано 62 больных ишемической болезнью сердца с конституционно-экзогенным ожирением и без него, находившихся на лечении в кардиологическом и инфарктном отделениях 27 городской клинической больницы г. Харькова.

Среди больных ССН выделено 16 (25,81%) больных с НМТ и 46 (74,19%) больных с избыточной массой и ожирением. К ним относились больные со стабильной стенокардией напряжения (ССН) (согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов – Canadian Cardiovascular Society's functional classification system) [1, 2] в возрасте 52-78 лет (средний возраст  $66,81 \pm 7,82$  лет) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 15 лет (средняя продолжительность заболевания  $7,90 \pm 3,42$  лет). Диагноз ССН выставляли на основе рекомендаций украинского кардиологического общества за 2002 и 2004 годы и Приказа № 54 МЗ Украины от 14.02.2002 года.

Группу сравнения составили 20 человек (8 мужчин и 12 женщин, средний возраст которых был  $60,26 \pm 5,4$  года), которые отвечали по возрасту и полу обследованным больным (не было достоверных различий ни в одной из групп). У них при тщательном обследовании, включавшем ЭКГ, нагрузочные тесты, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ, Ро-телевидение органов грудной клетки, биохимические исследования крови не обнаружено признаков ИБС и ожирения. Лица контрольной группы не имели поражений клапанного аппарата сердца, артериальной гипертензии (АГ), заболеваний бронхолегочного аппарата и миокарда, патологии печени и почек, эндокринной патологии и прочее.

Определение фактора Виллебранда проводилось ристомидиновым (Sigma chemical Co (USA) агрегометрическим методом («Биола», Москва) [7].

Биохимические исследования липидов включали определение в плазме общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ферментативным методом с использованием наборов фирмы ЗАО "Диакон -ДС" (Россия). Определение триглицеридов включало расщепление их липазой с образованием глицерина и жирных кислот.

Липопротеиды высокой плотности получали путем осаждения АПО – В – липопротеидов (ЛП) гепарином в присутствии ионов  $Mn^{2+}$ , с последующим центрифугированием при  $4^{\circ}C$  в течение 30 минут.

Содержание ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле:  $ХС\ ЛПОНП\ (ммоль/л) = ТГ : 2,2$ . Уровень ХС ЛПНП – по разнице между ОХС и ХС в конце фракций ЛП  $ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) = ОХС - (ТГ : 2,2 + ХС\ ЛПВП)$ .

Пределами нормы выбирали критерии, которые наиболее часто используются в клинических и эпидемиологических исследованиях [2]. Фенотипирование гиперлипидемий проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.)

Массу тела оценивали по индексу массы тела, рекомендованного ВОЗ. Оптимальным считался ИМТ в пределах 18,5-24,9 ед., критерием избыточной массы был ИМТ 25-29,9 ед. и ожирения – более 30,0 ед. Кроме массы тела и роста во внимание принимались соотношение объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ), устанавливали тип распределения жировой клетчатки: центральный тип считался у женщин при  $ОТ/ОБ > 0,85$ , у мужчин  $ОТ/ОБ > 1,0$  [3].

Математическая обработка результатов проведена с помощью компьютерных программ "Microsoft Excel" (2007) и Windows STATISTIKA 6.0.



**Результаты и обсуждение.** При применении рамиприла с симвастатином (табл. 1) у больных ССН с НМТ отмечено уменьшение уровня ОХС в крови с  $6,14 \pm 0,17$  ммоль/л до  $5,87 \pm 0,16$  ммоль/л через 2-3 недели ( $p > 0,05$ ) и до  $5,52 \pm 0,15$  ммоль/л через 12 недель лечения ( $p < 0,01$ ). Аналогичная динамика уровня ОХС в группе больных с ожирением. Следует отметить, что выраженность гиполипидемического эффекта (по уровню ОХС) возросла через 12 недель лечения. В группе больных ССН с ожирением концентрация ОХС в сыворотке крови через 2-3 недели лечения уменьшилась лишь на 1,24% ( $p > 0,05$ ), а через 12 недель – на 6,15% ( $p < 0,01$ ).

Динамика уровня ТГ в сыворотке крови была меньше, хотя имела аналогичные закономерности. Через 2-3 недели лечения уровень ТГ снижался на 15,05% ( $p > 0,1$ ) у больных с НМТ и на 11,75% ( $p > 0,1$ ) у больных с ожирением при лечении сочетанием рамиприла с симвастатином и на 19,47% ( $p < 0,05$ ) в группе с НМТ и на 16,29% ( $p < 0,05$ ) у больных с ожирением через 12 недель лечения.

Концентрация ХС ЛПВП также достоверно изменялась при лечении. Повышение уровня в крови ХС ЛПВП ( $p > 0,1$ ) получено через 2-3 недели и, особенно достоверно, через 12 недель лечения рамиприлом с симвастатином, как у лиц с нормальной, так и избыточной массой тела.

Таблица 1

**Показатели изменений липидов у больных ССН в процессе лечения ( $M \pm m$ )**

Группы больных по показателям массы тела	Время наблюдения					
	до лечения		2-3 недели		12 недель	
	стандартная терапия	рамиприл с симвастатином	стандартная терапия	рамиприл с симвастатином	стандартная терапия	рамиприл с симвастатином
ОХС, ммоль/л						
Нормальная масса тела	$6,08 \pm 0,13$	$6,14 \pm 0,17$	$5,96 \pm 0,11$	$5,87 \pm 0,16$	$5,81 \pm 0,09$	$5,72 \pm 0,15^*$
$\Delta$			-1,98	-4,4	-4,45	-6,85
Ожирение	$6,16 \pm 0,16$	$6,18 \pm 0,16$	$6,10 \pm 0,15$	$6,11 \pm 0,16$	$5,96 \pm 0,14$	$5,80 \pm 0,14^*$
$\Delta$			-0,98	-1,24	-3,25	-6,15
ТГ, ммоль/л						
Нормальная масса тела	$2,18 \pm 0,17$	$2,26 \pm 0,18$	$2,07 \pm 0,12$	$1,92 \pm 0,17$	$1,94 \pm 0,13$	$1,82 \pm 0,15^*$
$\Delta$			-5,05	-15,05	-11,01	-19,47
Ожирение	$2,59 \pm 0,16$	$2,64 \pm 0,17$	$2,46 \pm 0,14$	$2,33 \pm 0,15$	$2,34 \pm 0,14$	$2,21 \pm 0,14^*$
$\Delta$			-5,02	-11,75	-9,66	-16,29
ХС ЛПВП, ммоль/л						
Нормальная масса тела	$1,36 \pm 0,05$	$1,37 \pm 0,05$	$1,42 \pm 0,06$	$1,47 \pm 0,06$	$1,53 \pm 0,07$	$1,61 \pm 0,06^*$
$\Delta$			+4,41	+7,29	+11,11	+14,91
Ожирение	$1,06 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,05$	$1,16 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,06$	$1,33 \pm 0,06^*$
$\Delta$			+7,83	+7,4	+15,88	+18,8

Примечание: \* – достоверность различий в сравнении с величинами до лечения ( $p < 0,05$ );  
 $\Delta$  – процент увеличения (+)/уменьшения (-) в сравнении с величинами до лечения.

Ингибиторы АПФ подавляют эффекты ангиотензина II, восстанавливают баланс между основными вазоактивными факторами и могут способствовать нормализации функции эндотелия. Значительное количество данных, которые расширили представления о механизмах действия ингибиторов АПФ, о роли тканевой ренин-ангиотензиновой системы, кардио -, нефро – и вазопротекторных свойств этой группы препаратов [5, 8], позволяет позиционировать ингибиторы АПФ в качестве не только мощных антигипертензивных средств, но и как препаратов выбора для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при ожирении.

Активность фВ у обследованных больных в процессе терапии с включением рамиприла с симвастатином всё время снижалась (табл. 2, рисунок).

Так, через 2-3 недели от начала комплексной терапии с данными препаратами у больных ССН как с НМТ, так и с ожирением активность фВ уменьшилась по сравнению с исходной и составила 7,75% и 4,29% ( $p > 0,1$ ). Дальнейший прием препарата в течение следующих 3-х месяцев прогрессивно снижал анализируемый показатель и до окончания 3-го месяца лечения активность фВ составляла 9,54% и 14,49% начальной (достоверно у больных с ожирением,  $p < 0,05$ ). По сравнению с рассматриваемым показателем 2-3 недель лечения, данный параметр у больных ССН (3-й месяц терапии) сни-

зился соответственно на 1,96% и 10,66% ( $p > 0,1$ ) и почти приблизился к показателям контрольной группы пациентов.

Таблица 2

**Динамика активности фактора Виллебранда в крови у больных ИБС с ожирением в процессе терапии с включением рамирилла с симвастатином**

Группы обследованных	Фактор Виллебранда, %		
	к началу терапии	через 2-3 недели терапии	через 3 мес. терапии
ССН с НМТ	176,13±10,16	162,49±8,37	159,32±7,46
Δ		- 7,75	-9,54
ССН с ожирением	181,45±11,31	173,67±10,23	155,16±8,06*#
Δ		- 4,29	-14,49
Стандартная терапия			
ССН с НМТ	177,46±10,54	171,68±9,72	159,49±8,57
Δ		-3,37	-10,23
ССН с ожирением	183,0±6,13	176,34±9,57	169,17±8,43
Δ		- 3,64	-7,56

Примечание: \* – различия достоверности с начальным уровнем –  $p < 0,05$ ;

# – различия с уровнем через 2-3 недели лечения –  $p < 0,05$ ;

Δ – процент увеличения (+) или уменьшения (-) в сравнении с величинами до лечения.

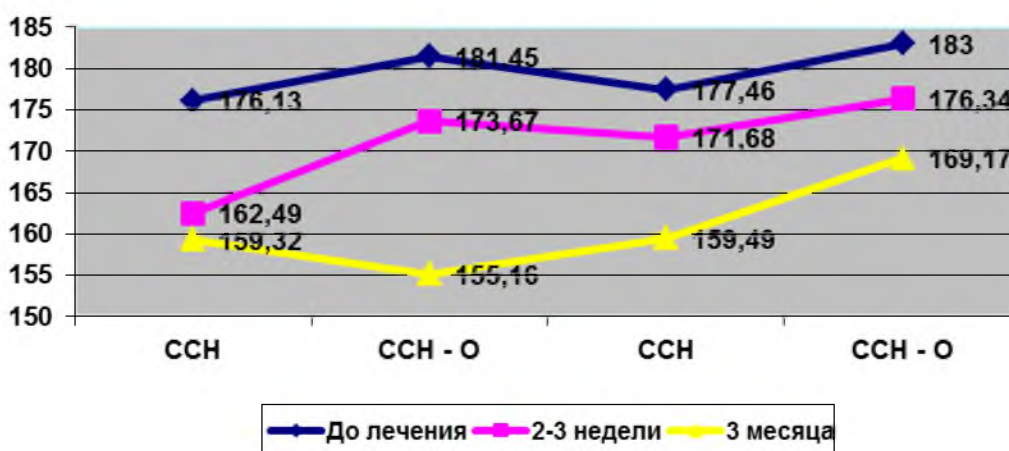


Рисунок. Динамика активности фактора Виллебранда у больных ИБС с ожирением в процессе терапии с включением рамирилла с симвастатином

Установленная зависимость между уровнем фВ в крови и клиническими проявлениями ИБС позволяет предположить значимость ЭД в патогенезе этого заболевания. Так, высокий уровень фВ обнаружен у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кроме того, величина фВ коррелировала с величиной ФК ССН, причем без циркадных изменений фВ, тогда как другие параметры свёртывания крови изменялись в течение суток. Механизм выброса фВ при остром ИМ может быть обусловлен высвобождением свободных радикалов, который происходит при остром ИМ или развитии реперфузионного синдрома, а также «утечкой» фВ из поврежденных эндотелиальных клеток [17], что ведёт к повышению в плазме уровня этого белка. После тромболитической терапии с применением тканевого активатора плазминогена у пациентов с ангиографически подтвержденной проходимость сосудов происходит снижение уровня фВ в течение 24 часов после тромболиза, по сравнению с пациентами с окклюзированной артерией. Применение ацетилсалициловой кислоты с целью снижения функциональной активности тромбоцитов значительно снижает уровень  $\alpha$ -тромбоглобулина, не влияя на содержание фВ [13, 17], что является еще одним доказательством эндотелиального происхождения фВ.



В то же время у больных ССН, как с НМТ, так и с ожирением, под действием стандартной терапии в течение 2-3 недель происходило незначительное снижение фВ на 3,26% и 3,64% соответственно и снижение этого показателя через 3 месяца лечения, почти достигая значений контрольной группы, у больных с ожирением на 7,56%, и на 10,23% у больных с НМТ. По сравнению с показателями лечения через 2-3 недели снижение фВ было недостоверным ( $p > 0,1$ ). В то время как при стандартной терапии у больных ССН и с НМТ и с ожирением повышение за 2-3 недели лечения также было недостоверным, через 3 месяца терапии это снижение было значительным ( $159,49 \pm 8,57$  и  $169,17 \pm 8,43\%$  соответственно), однако не достигло значений контрольной группы ( $p > 0,1$ ).

В проведенной работе также было изучено влияние рамиприла на гемодинамику у обследуемых больных. Средний уровень артериального давления (АД) при включении в исследование составлял САТ у больных с ожирением  $158,4 \pm 12,2$  и  $152,6 \pm 10,3$  мм рт.ст. у больных без ожирения, уровень ДАД –  $97,7 \pm 6,3$  и  $95,8 \pm 6,1$  мм рт.ст. соответственно. На фоне терапии рамиприлом с симвастатином отмечались статистически значимые снижения уровней САД до  $132,4 \pm 8,6$  и  $130,7 \pm 7,2$  мм рт.ст. и ДАД до  $85,6 \pm 5,2$  и  $84,5 \pm 4,9$  мм рт.ст. соответственно по данным измерений на визитах. Все изменения были статистически значимы. Отмечалась также значительная положительная динамика максимальных уровней АД.

Кроме того, мы провели анализ динамики уровней АД по критериям эффективности контроля АД в зависимости от исходного уровня АД (выше 150/95 мм рт.ст.). Целевого уровня АД достигли около половины пациентов без ожирения, у больных с ожирением целевого уровня АД достигли 43% пациентов.

Полученные нами данные с высокой антигипертензивной эффективностью рамиприла согласуются с результатами международных многоцентровых исследований с применением различных ингибиторов АПФ [6, 7]. Однако основным результатом включения препарата рамиприл в комплексную терапию стало, на наш взгляд, не только достижение целевого уровня АД у 42% пациентов с ранее неэффективным его контролем, но и улучшение показателей, характеризующих функциональное состояние эндотелия. Следует подчеркнуть, что результаты были получены несмотря на наличие выраженных нарушений функции эндотелия у 92% пациентов.

#### Выводы:

1. Применение рамиприла с симвастатином способствует нормализации липидного обмена у больных стабильной стенокардией напряжения, более отчетливо у больных с ожирением.
2. Рамиприл в комбинации с симвастатином подавляет эффекты вазодилататоров, восстанавливает баланс между основными вазоактивными факторами и может способствовать нормализации функции эндотелия.
3. На фоне терапии рамиприлом с симвастатином отмечались статистически значимые снижения уровней систолического и диастолического артериального давления.

Дальнейшая разработка методов медикаментозного воздействия на степень дисфункции эндотелия представляется перспективной и позволит улучшить качество терапии и, возможно, прогноз пациентам стабильной стенокардией с ожирением.

#### Литература

1. Алибек К. Инфекция как фактор риска развития атеросклероза: современные представления и перспективы лечения / К.Алибек, А.Папкова // Лікарська справа – Врачебное дело. – 2007. – № 3. – С. 3-13.
2. Амброскина В.В. Инсулинорезистентность и системное воспаление как эффекторные механизмы прокорогенного действия алиментарных липидов / В.В.Амброскина, Т.А.Крычок // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С.82-89.
3. Амбросова Т.М. Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокінового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням / Т.М.Амбросова // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 47-54.
4. Амосова Е.Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидснижающую терапию. Ч.II. / Е.Н.Амосова. // Серце і судини. – 2011. – №2. – С.12-23.
5. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком / Е.В.Папोगина, Е.Н.Александрова, Е.Л.Насонов, Ю.А.Карпов // Кардиология. – 2009. – № 4. – С.40-45.
6. Барановский А.Ю. Ожирение (клинические очерки / А.Ю.Барановский, Н.В.Ворохобина. – СПб.: ДИАЛЕКТ, 2007. – 240 с.
7. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С.Баркаган, А.П.Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – С.61- 66.
8. Беловол А.Н. Эффекты симвастатина в профилактике и лечении атеросклеротических заболеваний / А.Н.Беловол, И.И.Князькова // Внутрішня медицина. – 2009. – №1-2. – С. 64-82.
9. Ватутин Н.Т. С-реактивный белок и атеросклероз / Н.Т.Ватутин, В.А.Чупина // Український кардіологічний журнал. – 2005. – №2. – С.80-84.
10. Вебер В.Р. Половые и возрастные особенности распределения метаболического синдрома и отдель-



ных факторов его развития / В.Р.Вебер, М.Н.Конечна // Российский медицинский журнал. – 2007. – №2. – С. 10-12.

11. Вознюк В.П. Порівняльні характеристики параметрів гемостазу, периферичної вазорегуляції та гемодинаміки у хворих на хворобу Вільєбранда та з гематогенною тромбофілією / В.П.Вознюк, П.В.Ющенко. // Лікарська справа – Врачебное дело. – 2010. – № 5-6. – С.90-99.

12. Волков В.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин / В.И.Волков, В.И.Строна : под ред.О.Я.Бабака. – Киев: Четверта хвиля, 2011. – 480 с.

13. Лутай М.И. Связь фактора Виллебранда с распространенностью атеросклеротического процесса и сосудодвигательной функцией эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца / М.И.Лутай, И.П.Голикова // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – №1. – С.21-26.

14. Поливода С.Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / С.Н.Поливода, А.А.Черепок. // Український ревматологічний журнал. – 2000. – №1. – С.13-17.

15. Blann A.D. Von Willebrand factor blood flow as indicators of endothelial dysfunction / A.D.Blann. // Atherosclerosis. – 2004. – N.176. – P.423-424.

16. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance / H.Xu, G.I.Barner, Q.Vang [et al.]. // J.Clin.Invest. – 2003. – V.112. – P. 1821-1830.

17. Mechanoenzymatic Cleavage of the Ultralarge Vascular Protein von Willebrand Factor / X.Zhang, K.Holvorsen, C-Z Xhang [et al.]. // Science. – 2009. – Vol.324. – N.5932. – P.1330-1334.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH OBESITY UNDER THE TREATMENT

**YU.A. KOVALYOVA<sup>1</sup>**

**O.A. EFREMOVA<sup>2</sup>**

**B.A. SHELEST<sup>1</sup>**

**P.G. KRAVCHUN<sup>1</sup>**

**A.H. SHELEST<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Kharkiv National Medical University*

<sup>2</sup>*Belgorod National Research University*

*e-mail: leonid.shelest47@mail.ru*

In this clinical study there were examined 62 patients with ischemic heart disease with constitutional exogenous obesity and without one. The aim of the work was to establish regular interrelations between integral markers of lipid metabolism, endothelial dysfunction and body weight in patients with stable angina pectoris (SAP) in the dynamics of treatment. Among the patients with isolated SAP there were revealed 16 (25,81%) patients with normal body weight and 46 (74,19%) patients with overweight and obesity. The 12 week treatment by ramipril (10 mg daily) with simvastatin (20 mg daily) is effective for normalizing lipid metabolism in patients with stable angina pectoris, and especially in patients with obesity. Ramipril combined with simvastatin suppress the vasoconstrictor effects, restoring the balance between the major vasoactive factors and play important role in normalizing of endothelial function. Under the treatment by ramipril with simvastatin it was marked statistically significant reduction in systolic and diastolic blood pressure.

Key words: stable angina pectoris, obesity, factor Willebrand, ramipril, simvastatin.